

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 11 NOV 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 53 831.3

Anmeldetag: 18. November 2003

Anmelder/Inhaber: Degussa AG, 40474 Düsseldorf/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Bisphospholanligen-
den

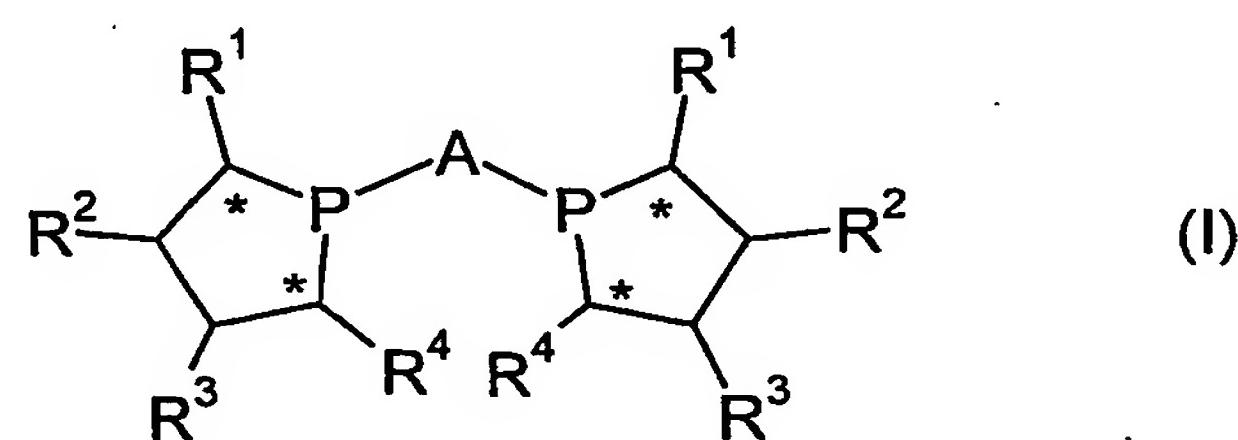
IPC: C 07 F 9/6568

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 27. September 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Verfahren zur Herstellung von Bisphospholanliganden

Die vorliegende Erfindung ist auf ein Verfahren zur Herstellung von bidentaten Liganden auf Basis von Bisphospholanen gerichtet. Insbesondere bezieht sich die 5 Erfindung auf die Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



Enantiomerenangereicherte Liganden werden in der 10 asymmetrischen Synthese bzw. asymmetrischen Katalyse eingesetzt. Hier kommt es wesentlich darauf an, dass die elektronischen und die stereochemischen Eigenschaften des Liganden auf das jeweilige Katalyseproblem optimal abgestimmt sind. Ein wichtiger Aspekt des Erfolges dieser 15 Verbindungsklassen wird der Schaffung einer asymmetrischen Umgebung des Metallzentrums durch diese Ligandsysteme zugeschrieben. Um eine solche Umgebung für eine effektive Übertragung der Chiralität zu nutzen, ist es vorteilhaft, die Flexibilität des Ligandsystems als inhärente 20 Limitierung der asymmetrischen Induktion zu kontrollieren.

Innerhalb der Stoffklasse der phosphorhaltigen Liganden haben cyclische Phosphine insbesondere die Phospholane besondere Bedeutung erlangt. Zweizähnige, chirale Phospholane sind beispielsweise, die in der asymmetrischen 25 Katalyse eingesetzten, DuPhos- und BPE-Liganden. Im Idealfall hat man daher ein vielseitig modifizierbares, chirales Ligand-Grundgerüst zur Verfügung, das sich in Bezug auf seine sterischen und elektronischen Eigenschaften in breitem Rahmen variieren lässt.

In der DE10309356 sind gegenständliche Ligandensysteme mit einem Weg zu deren Herstellung beschrieben. Die dort vorgestellte Syntheseroute geht von Phenylphosphin aus, welches durch Deprotonierung mit einer starken Base in

- 5 Dimetallphenylphosphine umgewandelt wird, bevor die Umsetzung zum Phospholan erfolgt.

Die EP528865 beschreibt die Herstellung von Phospholanen ausgehend von Dilithiumphenylphosphin und einem bifunktionellen Alkylierungsreagenz. Die Herstellung des

- 10 Dilithiumphenylphosphins wird nicht erwähnt.

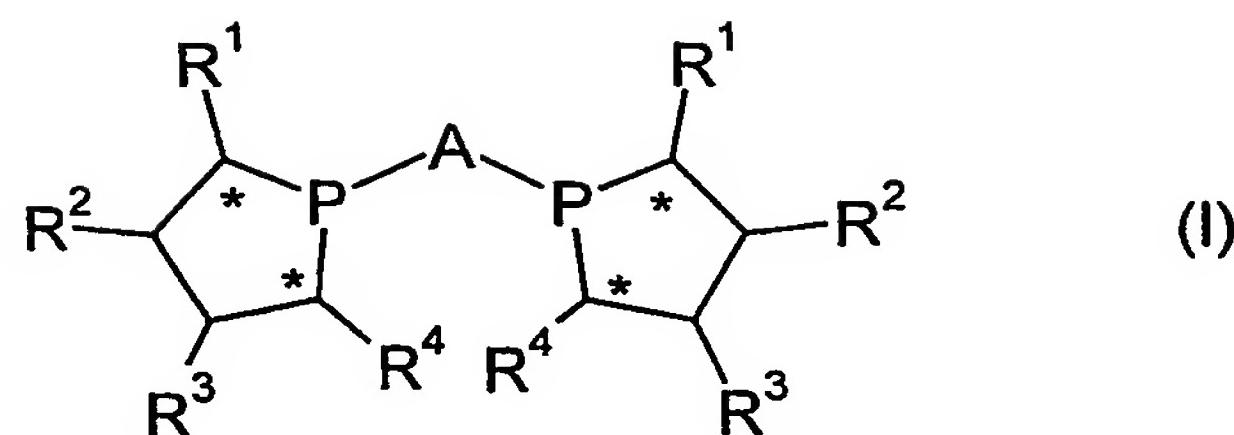
In der EP1028967, in JOC 2003, 68, 1701-1707 und in Org. Lett. 2003, 5, 1273-75 werden Herstellungen enantiomerenangereicherter Phospholane vorgestellt. Auch hier wird die Umsetzung zum Phospholan mit Phenylphosphin 15 bzw. einem lithiierten Bistrimethylsilylphosphid bewerkstelligt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung eines weiteren Verfahrens zur Herstellung der angegebenen Phospholane und enantiomerenangereicherten Liganden.

- 20 Insbesondere sollte das Verfahren im technischen Maßstab unter ökonomischen wie ökologischen Gesichtspunkten vorteilhaft sein. Es sollte ganz besonderer Wert auf ein Verfahren gelegt werden, welches von kommerziell gut zugänglichen Materialien ausgeht und Reagenzien verwendet, 25 die einen relativ unkritischen Umgang erlauben.

Ein derartiges Verfahren wird anspruchsgemäß vorgeschlagen. Anspruch 1 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung der gewünschten Ligandensystemen. Die abhängigen Unteransprüche 2 bis 13 richten sich auf bevorzugte Ausführungsformen des 30 erfindungsgemäßen Verfahrens.

Dadurch, dass man in einem Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



worin

* ein stereogenes Zentrum bedeutet,

5 R¹ und R⁴ unabhängig voneinander bedeuten

(C₁-C₈)-Alkyl, HO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy,

(C₂-C₈)-Alkoxyalkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl,

(C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

(C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

10 (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

R² und R³ unabhängig voneinander bedeuten H, (C₁-C₈)-Alkyl,

HO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl,

(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl,

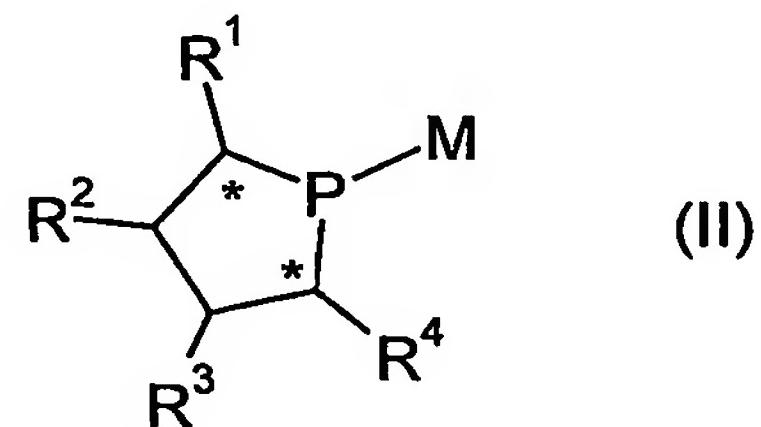
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

15 (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl

A eine C₂-Brücke ist, wobei beide C-Atome eine sp²-

Hybridisierung besitzen, ausgeht von Verbindungen der

allgemeinen Formel (II),



20

worin

R¹ bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung annehmen können,

M ein Alkalimetall oder eine Trimethylsilylgruppe ist, und diese umsetzt mit Verbindungen der allgemeinen Formel

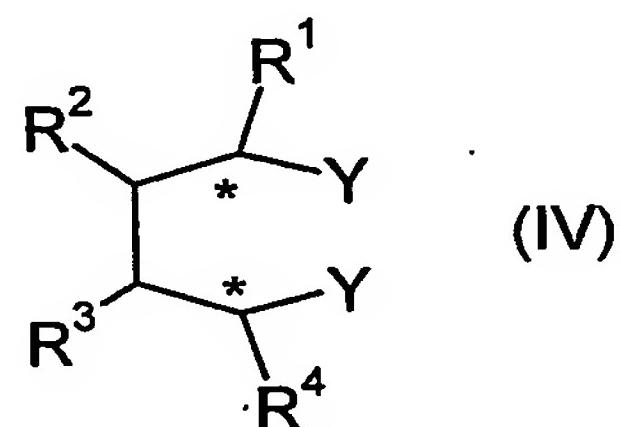
25 (III),

X-A-X (III)

worin

A die oben angegebene Bedeutung annimmt und

- 5 X jeweils unabhängig voneinander eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt, dergestalt, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) herstellt durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



10

worin

R¹ bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung annehmen und Y jeweils unabhängig voneinander eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt,

- 15 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V),

M₂P-Aryl (V)

worin

M ein Alkalimetall darstellt und Aryl ein (C₆-C₁₈)-Aryl oder ein ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl-Rest ist, und anschließend mit einem Alkalimetall und weiterhin ggf. mit Trimethylsilylchlorid,

- 25 wobei die Verbindung der Formel (V) durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),

Hal₂P-Aryl (VI)

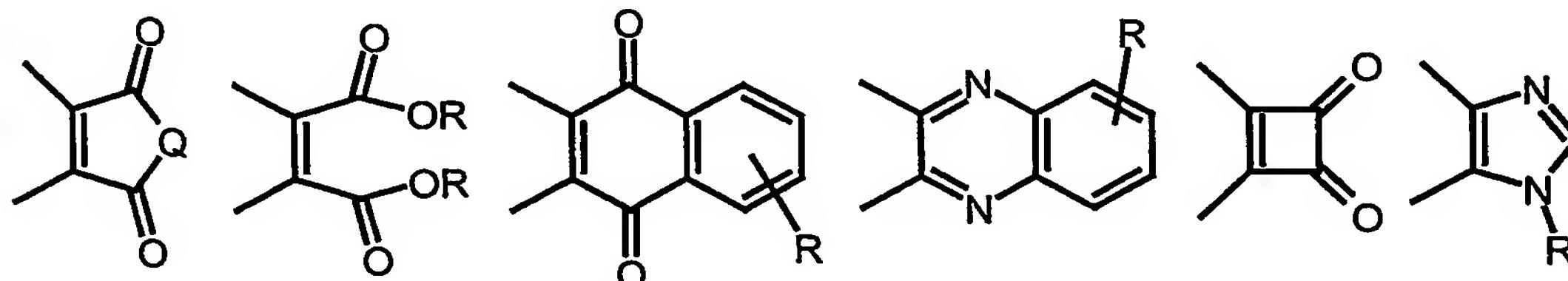
worin

- 30 Aryl die oben angegebene Bedeutung annimmt, mit einem Alkalimetall erhalten werden, gelangt man überaus

einfach und erfindungsgemäß besonders vorteilhaft zu den gegenständlichen Ligandensystemen. Insbesondere überraschend war, dass bei der beschriebenen Vorgehensweise eine relativ ergiebige Ausbeuteerhöhung zu Buche schlägt, was vom Stand der Technik her gesehen so nicht zu erwarten war.

Bevorzugt wendet man oben dargestelltes Verfahren auf Verbindungen an, in denen A ein Rest aus der Gruppe bestehend aus

10



ist, wobei

R bedeutet H, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{18}) -Aryl, (C_7-C_{19}) -Aralkyl, (C_1-C_8) -Alkyl - (C_6-C_{18}) -Aryl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, 15 (C_1-C_8) -Alkyl - (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl - (C_1-C_8) -Alkyl, und Q O, NH, NR ist. Ganz besonders bevorzugt kann in diesen Formeln Q Sauerstoff oder NR sein, wobei R (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{18}) -Aryl, Benzyl sein kann. Äußerst bevorzugt kann R Reste wie Methyl, 20 Ethyl, Propyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Phenyl, Naphthyl, Fluorenyl, Benzyl bilden.

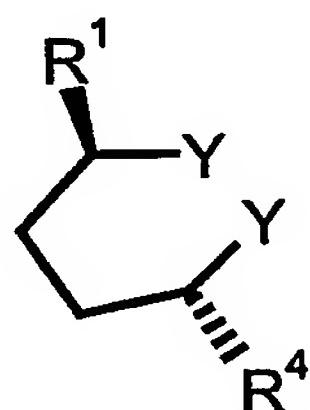
20

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt einzusetzen, bei denen in der Formel (IV) R^2 und R^3 H sind und R^1 und R^4 unabhängig voneinander bedeuten (C_1-C_8) -Alkyl, HO- (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkoxyalkyl.

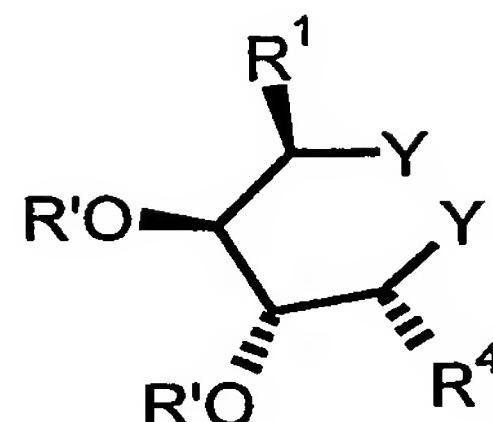
25

Weiterhin bevorzugt können Verbindungen der allgemeinen Formel (III) bzw. (IV) zum erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden, in denen X bzw. Y ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Hal, OTos (p-Toluolsulfonat), OMes 30 (Methylsulfonat), Triflat (Trifluoracetat), p-Nitrobenzolsulfonat (Nosylat, ONs).

Sehr bevorzugt ist ebenfalls der Einsatz von Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) bzw. (VIII),



(VII)



(VIII)

5 worin

Y jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hal, OTos, OMes, Triflat, Nosylat
 R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander bedeuten
 (C_1-C_8) -Alkyl, HO- (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkoxyalkyl,

10 (C_6-C_{18}) -Aryl, (C_7-C_{19}) -Aralkyl, (C_1-C_8) -Alkyl- (C_6-C_{18}) -Aryl,
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_8) -Alkyl- (C_3-C_8) -Cycloalkyl,
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -Alkyl,
 R' unabhängig voneinander bedeutet
 H, (C_1-C_8) -Alkyl, HO- (C_1-C_8) -Alkyl, (C_6-C_{18}) -Aryl,

15 (C_7-C_{19}) -Aralkyl, (C_1-C_8) -Alkyl- (C_6-C_{18}) -Aryl,
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_1-C_8) -Alkyl- (C_3-C_8) -Cycloalkyl,
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -Alkyl.

Ganz besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (VII) bzw. (VIII) heranzuziehen, bei denen R' H, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Phenyl und R¹ und R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Phenyl sind.

Prinzipiell können als Alkalimetalle alle Elemente der 1. Hauptgruppe des Periodensystem herangezogen werden.

25 Bevorzugt ist hier Lithium, Natrium und Kalium zu nennen, wobei als zu verwendendes Metall Lithium äußerst bevorzugt ist.

Die für die einzelnen Stufen des Verfahrens einzusetzenden Lösungsmittel können vom Fachmann anhand seines allgemeinen
 30 Fachwissens ausgewählt werden. Es sollten solche sein, die

möglichst keine Nebenreaktionen begünstigen und selbst inert gegen die Reaktionsbedingungen sind. Vorzugsweise wird die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Alkalimetallen in einem aprotisch polaren

- 5 Lösungsmittel durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt sind hier Ether zu nennen wie z.B. THF, Diethylether, Dioxan, DME oder DEE.

Die bei der erfindungsgemäßen Reaktion einzuhaltenden Temperaturfenster sind ebenfalls vom Fachmann beliebig wählbar. Er wird sich hier an Effizienzfaktoren wie Raum-Zeit-Ausbeute, Energiekosten, Nebenproduktsspektren orientieren und eine solche Temperatur einstellen, die eine optimale Reaktion gewährleisten hilft. Bevorzugt kann die Umsetzung der Verbindung (IV) mit der Verbindung (V) bei einer Temperatur von -50°C bis +100°C, weiter bevorzugt - 15 30°C bis +80°C und besonders bevorzugt bei -25°C bis +40°C durchgeführt werden.

Die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Alkalimetallen hingegen kann bei Temperaturen von -25°C bis +40°C, vorzugsweise -15°C bis +30°C und besonders bevorzugt bei -10°C bis +10°C durchgeführt werden.

- In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform lässt sich das gegenständliche Verfahren dergestalt führen, dass man die Umsetzungen von (VI) mit Alkalimetallen zu (V) und anschließend mit (IV) sowie die weiterführende Reaktion der Produkte hieraus zu (III) und abschließend mit (II) zu (I) in einem Topf durchführen kann. Mithin kann die gesamte Reaktion in einfacher Art und Weise als Eintopfsynthese durchgeführt werden.

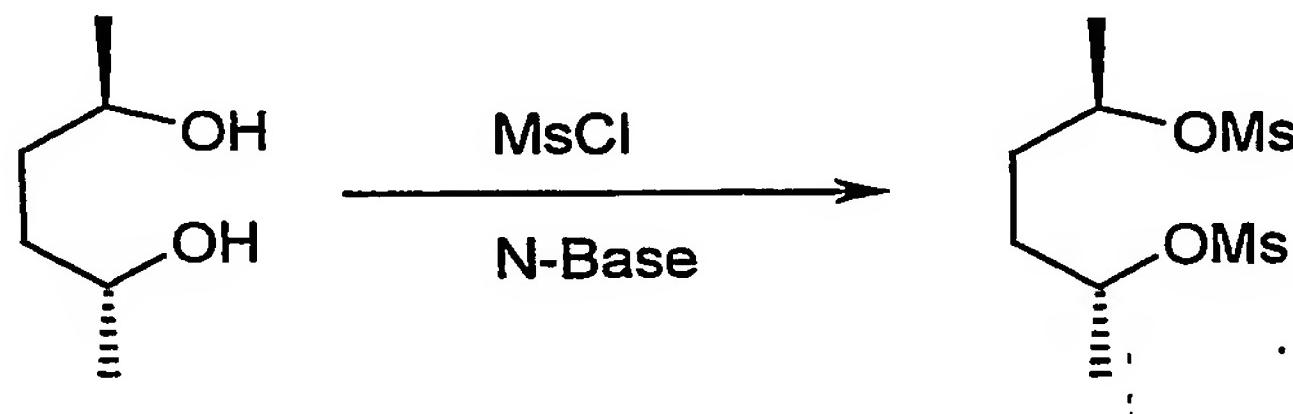
- 30 Das gegenständliche Verfahren bietet damit gegenüber den im Stand der Technik gezeigten Synthesewegen einen weiteren ganz entscheidenden Vorteil. Darüber hinaus ergibt sich aus der Wahl der Ausgangssubstanzen die Tatsache, dass keine starke schwer handhabbare Base - wie z.B. Alkyllithiumverbindungen - in der Synthese eingesetzt

werden müssen. Dadurch kann eine großtechnische Anwendung der vorliegenden Route ohne kostspielige Sicherheitseinrichtungen und Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden, was die Produkte im Endeffekt billiger 5 und damit wirtschaftlich attraktiver machen hilft.

Die vorliegende Erfindung wird in der Regel wie folgt ausgeführt:

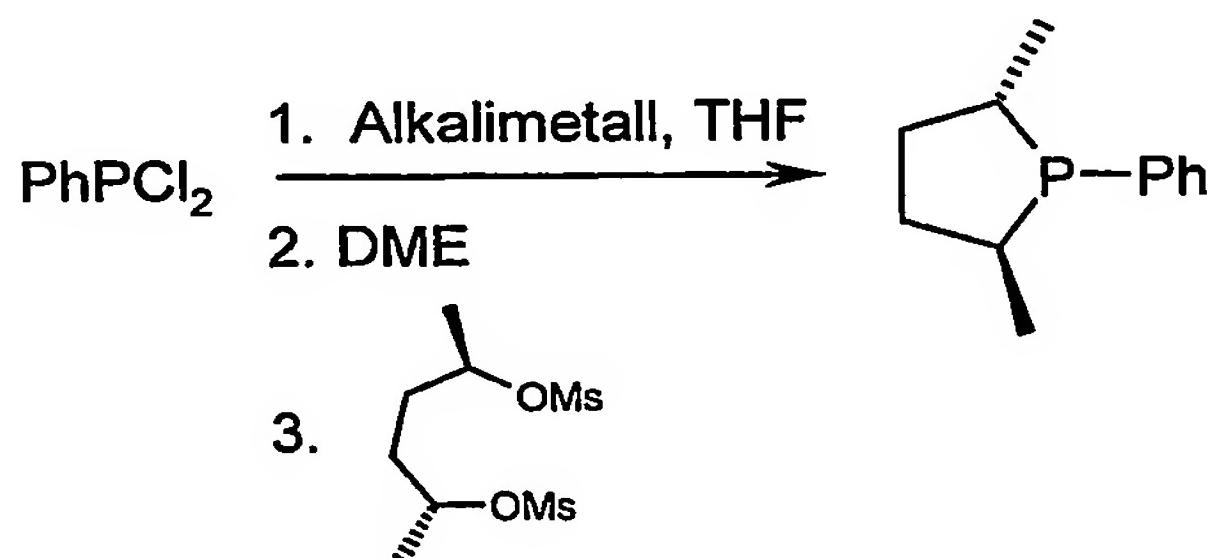
In Schritt 1 wird die Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) vorbereitet, wie in folgendem Schema exemplarisch gezeigt.

10

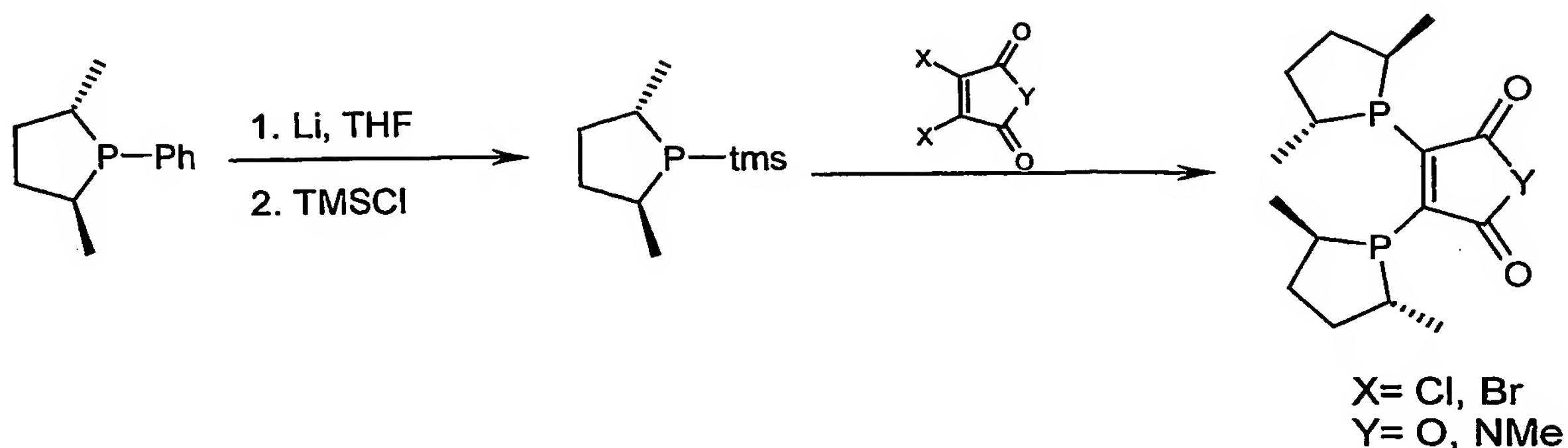


Anschließend präpariert man die Verbindungen der allgemeinen Formel (V), welche anschließend mit denen der Formel (IV) umgesetzt werden.

15



Im Anschluss hieran kann die weitere Synthese nach Phenyl/Lithium/Trimethylsilyl-Austausch durch Reaktion der Verbindungen der Formel (III) mit denen der Formel (II) komplettiert werden.



Die über Alles gerechnete Ausbeute kann dabei Werte von > 60%, vorzugsweise > 65% und ganz besonders bevorzugt > 70% ausgehend von Verbindungen der Formel (VI) erreichen.

Als (C_1-C_8)-Alkyl sind anzusehen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl samt aller Bindungsisomeren.

10 Als (C_1-C_8)-Alkoxy sind (C_1-C_8)-Alkyl-Reste gemeint, die über ein Sauerstoffatom an das jeweilige Molekül gebunden sind.

Als (C_1-C_8)-Alkoxyalkyl sind (C_1-C_8)-Alkyl-Reste zu verstehen, die in Ihrer Kette ein Sauerstoffatom aufweisen.

Unter (C_3-C_8)-Cycloalkyl versteht man Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bzw. Cycloheptylreste etc.

Unter einem (C_6-C_{18})-Arylrest wird ein aromatischer Rest mit 6 bis 18 C-Atomen verstanden. Insbesondere zählen hierzu 20 Verbindungen wie Phenyl-, Naphthyl-, Anthryl-, Phenanthryl-, Biphenylreste.

Ein (C_7-C_{19})-Aralkylrest ist ein über einen (C_1-C_8)-Alkylrest an das Molekül gebundener (C_6-C_{18})-Arylrest.

Als nukleofuge Abgangsgruppe wird insbesondere angesehen:
Hal, OTosyl (OTos), OMesyl (OMes), Triflat, Nosylat.

Als Halogene (Hal) kommen Chlor, Brom und Iod in Frage.

Unter dem Begriff enantiomerenangereichert wird im Rahmen
5 der Erfindung der Anteil eines Enantiomers im Gemisch mit
seiner optischen Antipode in einem Bereich von >50 % und
<100 % verstanden.

Die dargestellten Strukturen beziehen sich auf alle
möglichen Diastereomere und die unter das jeweilige
Diastereomer fallende Enantiomere (R-, S-Form).

Die genannten Literaturstellen gelten als von der
Offenbarung dieser Erfindung mitumfasst.

Ausführungsbeispiele :

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Sie sollen in keiner Weise eine Beschränkung darstellen.

5 Beispiel 1: (2S,5S)-2,5-Hexandiol-bis-mesylat

Variante 1:

Es werden 60g (2S,5S)-2,5-Hexandiol in 400ml Dichlormethan und 177ml Triethylamin gelöst und auf 0°C abgekühlt. Das Methansulfonsäurechlorid wird gelöst in 50ml Dichlormethan zugetropft, wo bei die Temperatur unter 30°C gehalten wird. Die Reaktionslösung wird 60min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 200ml Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wird einmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 138,5g; 99%

Variante 2:

Es werden 120g (2S,5S)-2,5-Hexandiol in 450ml Toluol und 353,5ml Triethylamin suspendiert und auf 5°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 255,9ml Methansulfonsäurechlorid in 50 ml Toulol zu getropft, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wird. Die Reaktionslösung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 250 ml Wasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase einmal mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 256.7g; 92%

Beispiel 2: (2R,5R)-2,5-Dimethyl-1-phenyl-phospholan

Variante 1:

5 44.4g Lithium werden in 400ml THF suspendiert und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Reaktionslösung werden langsam 143,2g Dichlorphenylphosphin (gelöst in 200ml THF) zugetropft, wobei die Temperatur unter 30°C gehalten wird. Die orange Suspension wird 1h gerührt und im Anschluß wird das THF im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 600ml Dimethoxyethen aufgenommen und 5h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Suspension in ein weiteres Reaktionsgefäß überführt, wobei die Lithiumreste zurückbleiben. Die Suspension wird auf -20°C
15 abgekühlt und im Anschluß werden 195g (2S,5S)-2,5-Hexandiol-bis-mesylat (gelöst in 200ml Toluol) zugegeben, wobei die Temperatur unter 5°C gehalten wird. Die Reaktionsmischung wird weitere 8h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum
20 entfernt. Der Rückstand wird in 500ml Heptan aufgenommen, filtriert und zweimal mit je 300ml Heptan nach gewaschen. Das Heptan wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt im Anschluß destilliert (87-89°C / 1mbar)

Ausbeute: 97.1g; 71%

25 $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 0.70$ (dd 3H), 1.11-1.30 (m, 2H), 1.20 (dd, 3H), 1.65 (m 1H), 2.00-2.45 (m, 3H), 7.50-7.30 (5H) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 11.1$ ppm.

Variante 2: (Vergleich)

Zu einer Lösung von 32g Phenylphosphin in 300ml THF werden bei -20°C 375ml Methylolithium (1.6M in Ether) zugegeben.

Nach der Zugabe wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt
5 und 1h gerührt. 72.5g (2S,5S)-2,5-Hexandiol-bis-mesylat werden in 75 ml THF gelöst und bei -20°C zu der Reaktionslösung geben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16h gerührt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit
10 400ml Heptan aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird filtriert und der Rückstand mit 200ml Heptan gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt im Vakuum destilliert (72-75°C / 0.5mbar).

Ausbeute: 26.5g; 52%

15

Variante 3: (Vergleich)

Zu einer Lösung von 99g Phenylphosphin (10%ig in Hexan) in 300ml THF werden bei -30°C 113ml Butyllithium (1.6M in Hexan) zugegeben. Nach der Zugabe wird die Lösung auf

20 Raumtemperatur erwärmt und 1h gerührt. 22.5g (2S,5S)-2,5-Hexandiol-bis-mesylat werden in 50 ml THF gelöst und bei -30°C zu der Reaktionslösung geben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 16h gerührt. Im Anschluß wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der
25 Rückstand mit 100ml Heptan aufgenommen. Die Reaktionsmischung wird filtriert und der Rückstand mit 100ml Heptan gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt im Vakuum destilliert (69-75°C / 0.5mbar).

30 Ausbeute: 11.65g; 67%

Beispiel 3: (2R,5R)-2,5-Diemethyl-1-trimethylsilyl-phospholan

1.67g Lithium werden in 60 ml THF suspendiert. Zu dieser Suspension werden bei 0°C 7.75g (2S,5S)-2,5-Diemethyl-1-phenyl-phospholan (gelöst in 10ml THF) zu getropft. Die Reaktionslösung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluß in ein weiteres Reaktionsgefäß überführt, wobei das Lithium zurückbleibt. Zu diesem Reaktionsgemisch werden 11.2ml Chlortrimethylsilan (gelöst in 10ml THF) zugegeben.

10 Nach 2h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt im Vakuum destilliert (80-90°C / 30mbar).

Ausbeute: 5.15g; 68%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.20$ (d, 9H), 1.25-1.15 (m, 6H), 2.54-1.20 (m, 6H) ppm.

15 $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -54.4$ ppm.

Beispiel 4: 2,3-Bis[(R,R)-2,5-dimethyl-phospholanyl] maleinsäureanhydrid

Zu einer Lösung von 2.09g Dichlormaleinsäureanhydrid in 20 ml Ether werden bei 0°C 4.71g (2R,5R)-2,5-Diemethyl-1-trimethylsilyl-phospholan (gelöst in 5ml Ether) zugegeben und weitere 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach weiteren 30 min bei Raumtemperatur wird die Lösung auf -78°C abgekühlt. Das Produkt kristallisiert als braune Kristalle aus. Die Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.56g; 87%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.06$ (dd, 6H), 1.22 (dd, 6H), 2.49-1.25 (m, 12H), 3.32 (m, 2H) ppm.

30 $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -2.2$ ppm.

Beispiel 5: 2,3-Bis[(R,R)-2,5-dimethyl-phospholanyl] maleinsäureanhydrid (cyclo-octadien) rhodium(I) tetrafluoroborat

5 1,90g 2,3-Bis[(R,R)-2,5-dimethyl-phospholanyl] maleinsäureanhydrid werden in 15ml THF gelöst und auf -20 abgekühlt. Zu dieser Lösung werden langsam 2,40g [Rh(COD)2] BF4 (suspendiert in 20 ml THF) zugegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 10 90min gerührt. Zu der Reaktionslösung werden 25ml Ether gegeben und das Produkt wird im Anschluß abfiltriert. Die Kristalle werden mit 25ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.51g; 97%

15 1H-NMR (Aceton-d6): δ = 1.23 (dd, 6H), 1.57 (dd, 6H), 2.67-1.50 (m 18H), 3.07 (m 2H), 5.15 (s, 2H), 5.85 (s, 2H) ppm.
31P-NMR (Aceton-d6): δ = 63.8 (d, J =151Hz) ppm.

Beispiel 6: 2,3-Bis[(R,R)-2,5-dimethyl-phospholanyl] maleinsäureimid

Zu einer Lösung von 2.70g N-Methyl-2,3-dibrommaleinsäureimid in 10ml THF wird eine Lösung von 4.50g (2R,5R)-2,5-Diemethyl-1-trimethylsilyl-phospholan (gelöst in 5ml THF) tropfenweise bei 0°C zugegeben und eine 25 weitere Stunde gerührt. Das Lösungsmittel und alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt. Das Produkt wird als rotbraunes Öl isoliert.

Ausbeute: 3.20g (94%)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.05 (dd, 6H), 1.22 (dd, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.98 (d, 3H), 3.32 (m, 2H) ppm.

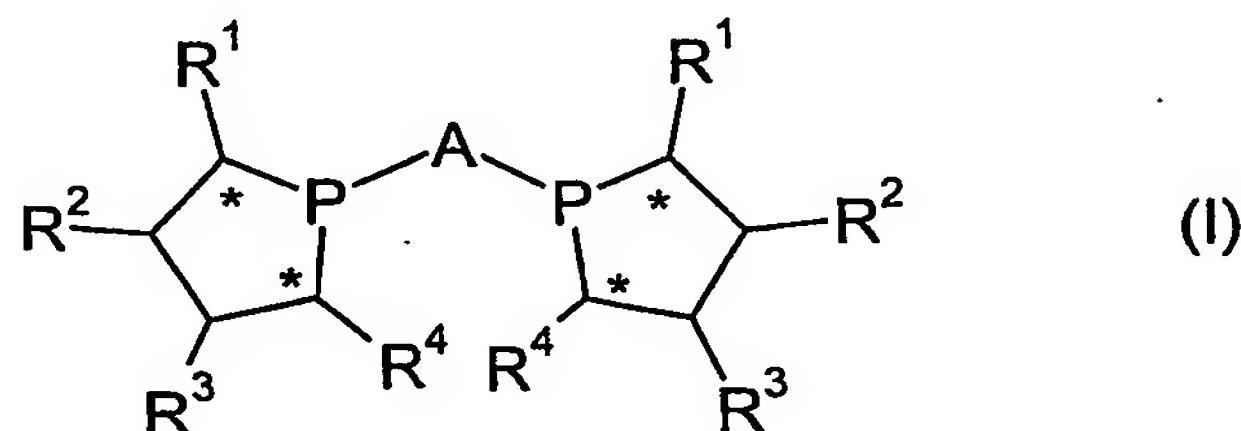
³¹P-NMR (CDCl₃):

5 δ = -4.9 ppm.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5



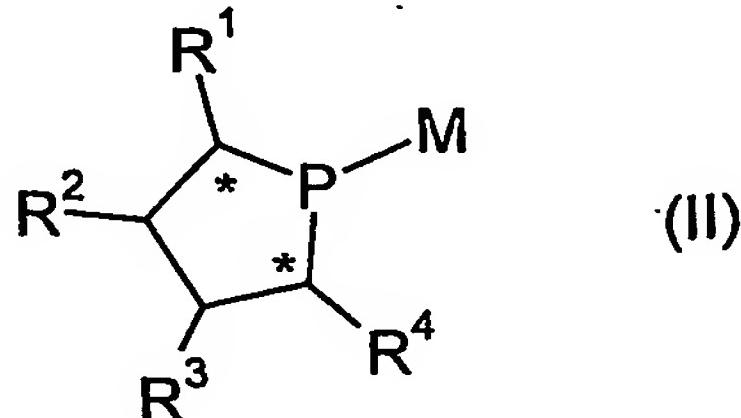
worin

* ein stereogenes Zentrum bedeutet,

R¹ und R⁴ unabhängig voneinander bedeuten10 (C₁-C₈) -Alkyl, HO-(C₁-C₈) -Alkyl, (C₁-C₈) -Alkoxy,(C₂-C₈) -Alkoxyalkyl, (C₆-C₁₈) -Aryl, (C₇-C₁₉) -Aralkyl,(C₁-C₈) -Alkyl-(C₆-C₁₈) -Aryl, (C₃-C₈) -Cycloalkyl,(C₁-C₈) -Alkyl-(C₃-C₈) -Cycloalkyl,(C₃-C₈) -Cycloalkyl-(C₁-C₈) -Alkyl,15 R² und R³ unabhängig voneinander bedeuten H,(C₁-C₈) -Alkyl, HO-(C₁-C₈) -Alkyl, (C₁-C₈) -Alkoxy,(C₂-C₈) -Alkoxyalkyl, (C₆-C₁₈) -Aryl, (C₇-C₁₉) -Aralkyl,(C₁-C₈) -Alkyl-(C₆-C₁₈) -Aryl, (C₃-C₈) -Cycloalkyl,(C₁-C₈) -Alkyl-(C₃-C₈) -Cycloalkyl,(C₃-C₈) -Cycloalkyl-(C₁-C₈) -AlkylA eine C₂-Brücke ist, wobei beide C-Atome eine sp²-Hybridisierung besitzen,

durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

25



worin

R¹ bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung annehmen können,

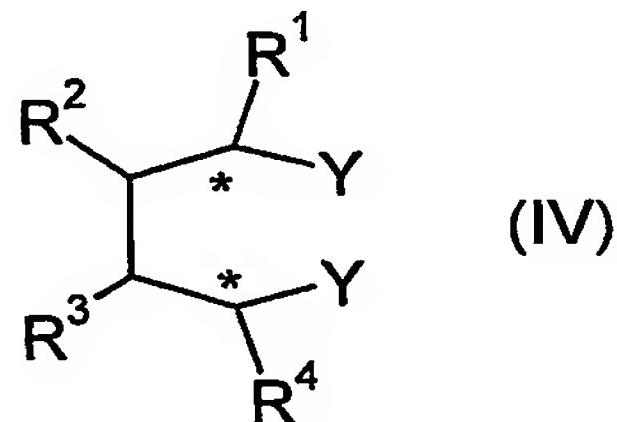
M ein Alkalimetall oder eine Trimethylsilylgruppe ist,
5 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),



worin

10 A die oben angegebene Bedeutung annimmt und X jeweils unabhängig voneinander eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) herstellt
15 durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),



worin

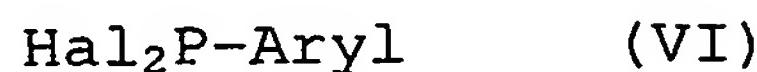
R¹ bis R⁴ die oben angegebene Bedeutung annehmen und Y jeweils unabhängig voneinander eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V),



worin

M ein Alkalimetall darstellt und Aryl ein (C₆-C₁₈)-Aryl oder ein ((C₁-C₈)-Alkyl)₁₋₃-(C₆-C₁₈)-Aryl-Rest ist, und
30 anschließend mit einem Alkalimetall und ggf. weiterhin mit Trimethylsilylchlorid,

wobei die Verbindung der Formel (V) durch Reaktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),

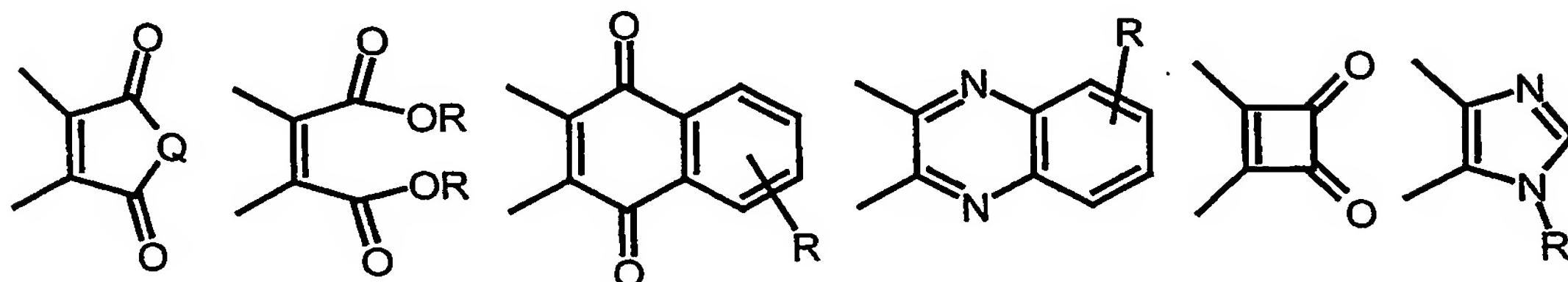


5

worin

Aryl die oben angegebene Bedeutung annimmt,
mit einem Alkalimetall erhalten werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
A ein Rest aus der Gruppe bestehend aus



15

ist, wobei

R bedeutet H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl,
(C₇-C₁₉)-Aralkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl,
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,
(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

Q ist O, NH, NR.

20

3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet, dass
Q Sauerstoff oder NR ist, wobei R (C₁-C₈)-Alkyl,
(C₆-C₁₈)-Aryl, Benzyl sein kann.

25 4. Verfahren nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet, dass

Q Sauerstoff oder NR ist, wobei R Methyl, Ethyl,
Propyl, iso-Propyl, tert.-Butyl, Phenyl, Naphthyl,
Fluorenyl, Benzyl sein kann.

- 30 5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
4,

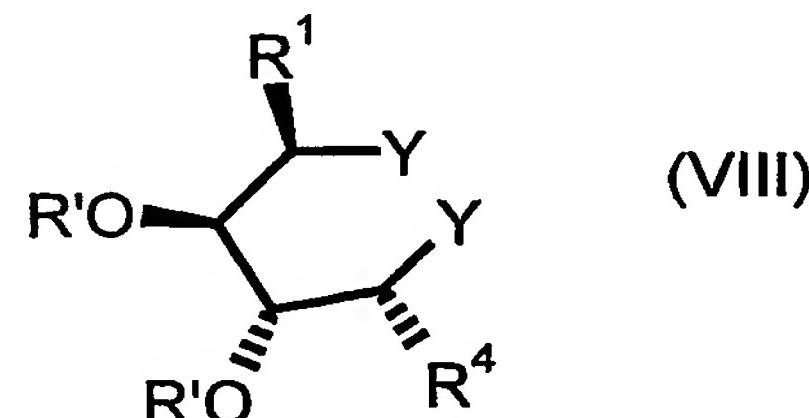
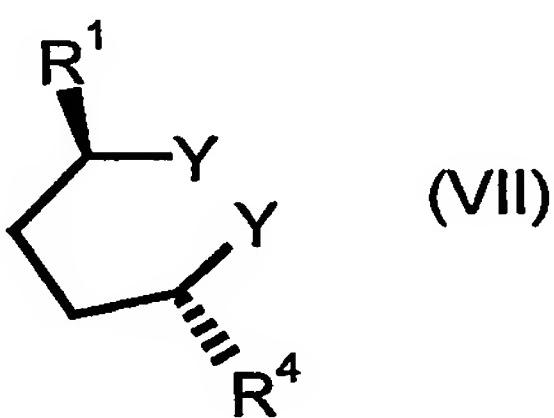
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (IV) einsetzt, bei denen R² und R³ H sind und R¹ und R⁴ unabhängig voneinander bedeuten (C₁-C₈)-Alkyl, HO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl.

- 5 6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen allgemeinen Formel (III) bzw. (IV) einsetzt, worin X bzw. Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hal, OTos, OMes, Triflat, Nosylat

- 10 7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6,

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) und (VIII) einsetzt



worin

Y jeweils unabhängig voneinander ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Hal, OTos, OMes, Triflat, Nosylat,

R¹ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander bedeuten (C₁-C₈)-Alkyl, HO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkoxyalkyl,

25 (C₆-C₁₈)-Aryl, (C₇-C₁₉)-Aralkyl,

(C₁-C₈)-Alkyl-(C₆-C₁₈)-Aryl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl,

(C₁-C₈)-Alkyl-(C₃-C₈)-Cycloalkyl,

(C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-Alkyl,

R' unabhängig voneinander bedeuten

30 H, (C₁-C₈)-Alkyl, HO-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₆-C₁₈)-Aryl,

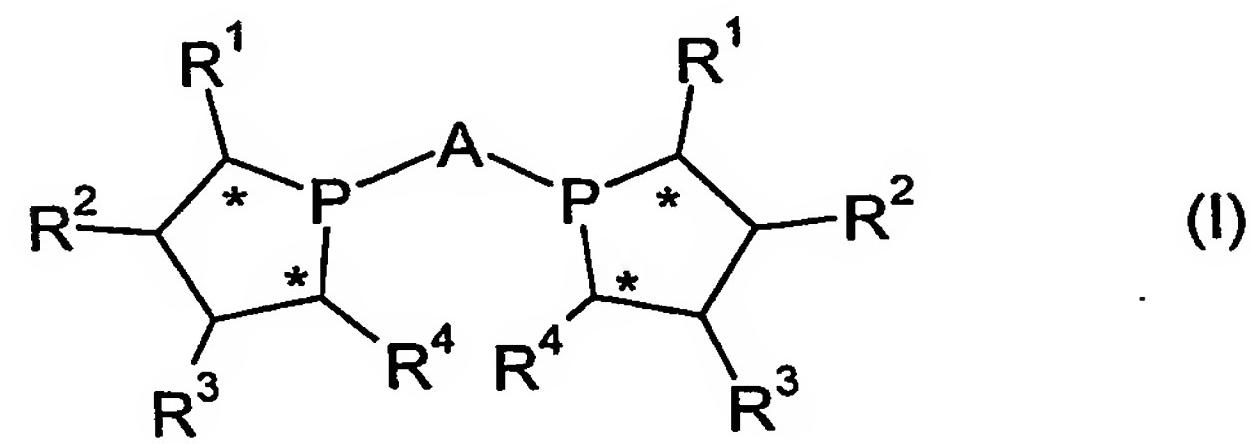
(C₇-C₁₉) -Aralkyl, (C₁-C₈) -Alkyl-(C₆-C₁₈) -Aryl,
(C₃-C₈) -Cycloalkyl, (C₁-C₈) -Alkyl-(C₃-C₈) -Cycloalkyl,
(C₃-C₈) -Cycloalkyl-(C₁-C₈) -Alkyl.

8. Verfahren nach Anspruch 5,
5 dadurch gekennzeichnet, dass
R' H, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, tert.-Butyl,
Phenyl sind und
R¹ und R⁴ Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, tert.-
Butyl, Phenyl sind.
- 10 9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
8,
dadurch gekennzeichnet, dass
man als Alkalimetall Lithium verwendet.
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
15 9,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen
Formel (VI) mit Alkalimetallen in einem aprotisch
polaren Lösungsmittel durchführt.
- 20 11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
10,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Umsetzung der Verbindung (IV) mit der
Verbindung (V) bei einer Temperatur von -25°C bis
25 +40°C durchführt.
12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
6,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen
30 Formel (VI) mit Alkalimetallen bei Temperaturen von -
10°C bis +10°C durchführt.

13. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
man die Umsetzung in einer Eintopfvariante durchführt.

Zusammenfassung:

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der allgemeinen Formel (I).



Verbindungen der gezeigten Art finden Anwendung in Katalysatorsystemen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.